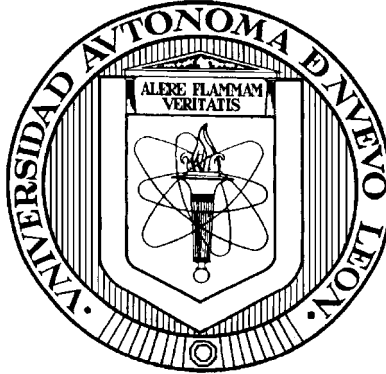


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



Uso de pioglitazona para mejorar la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica que presentan falla molecular con imatinib.

Por:

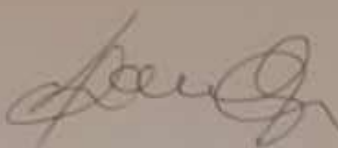
Dra. Diana Edith García Camarillo

Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO

Diciembre de 2019

"Uso de pioglitazona para mejorar la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica que presentan falla molecular con imatinib."

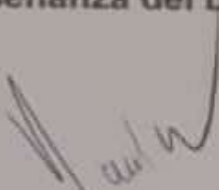
Aprobación de la tesis:



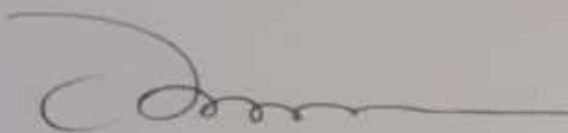
Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Director de la tesis



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Departamento de Hematología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y esposo.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. OBJETIVOS.	8
Capítulo IV	
4. HIPOTESIS Y JUSTIFICACION.	9
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	10

Capítulo VI

6. RESULTADOS.....	14
--------------------	----

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN.....	17
-------------------	----

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN.....	19
--------------------	----

Capítulo IX

9. ANEXOS.....	20
----------------	----

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA.....	29
-----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	33
---------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Tabla I: Criterios para monitoreo de respuesta.....	13
2. Tabla II: Características de pacientes incluidos	14
3. Tabla III: Comportamiento de PCR para BCR/ABL	15
4. Tabla IV: Evolución de parámetros hematológicos	16
5. Tabla V: Evolución molecular pacientes 1-4	
6. Tabla VI: Evolución molecular pacientes 6-8	

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Algoritmo de seguimiento para los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica incluidos en el protocolo.....	12

LISTA DE ABREVIATURAS

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

FISH: Hibridación In Situ con Fluorescencia

PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa inversa

ITK: Inhibidores de Tirosin Quinasa

RMM: Respuesta Molecular Mayor

CAPÍTULO I

Resumen

Introducción: En la leucemia mieloide crónica (LMC), el imatinib es tratamiento efectivo de primera línea, sin embargo, puede desarrollarse resistencia. El nivel de expresión del transportador de captación de imatinib, hOCT1, es un determinante en los desenlaces de los pacientes con LMC tratados con imatinib. Las tiazolidinedionas, como la pioglitazona, aumentan la expresión del gen hOCT1 y la absorción de imatinib en las células mejorando su eficacia.

Existen en nuestro centro pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que no logran alcanzar respuesta molecular mayor durante tratamiento con imatinib y no cuentan con recursos para inhibidores de segunda generación.

Objetivo: Evaluar la respuesta de la adición de pioglitazona al tratamiento con imatinib en pacientes con LMC en falla molecular luego de un año de manejo.

Material y métodos: Estudio prospectivo fase 2, un brazo, no comparativo en pacientes del Hospital Universitario de la UANL, mayores de 18 años, con LMC en fase crónica tratados con imatinib, sin acceso a inhibidores de segunda generación y que hubieran cumplido más de un año de tratamiento sin haber conseguido PCR para BCR/ABL menor a 0.1%. Se continuó dosis previa de imatinib y se agregó al tratamiento pioglitazona durante 6 meses, inicialmente 30mg/día aumentándose hasta 45mg/día luego de un mes de tratamiento dependiendo de tolerancia. Se realizó evaluación clínica mensual y biometría hemática, además de mediciones, basal, 3 y 6 meses de PCR cuantitativo para BCR/ABL, y ALT para monitoreo de toxicidad hepática. Se excluyeron pacientes con contraindicación de pioglitazona,

insuficiencia cardíaca NYHA III o IV, daño hepático (ALT > 2.5 veces el límite superior) y diagnóstico o antecedente de cáncer de vejiga.

Resultados: se reclutaron 8 pacientes, De los 8 pacientes incluidos, en 2 pacientes (25%) se logró un aumento de profundidad de respuesta a imatinib, (pacientes 2 y 3) previamente con cifras en PCR mayores a 1% (3.04-24.4%), a los 6 meses se obtuvieron cifras menores a 1% (0.65-0.9%). Ambos pacientes dosis previa de imatinib 600 mg. Ningún paciente con toxicidad hepática ni episodios de hipoglucemia.

Conclusión: El objetivo del tratamiento en LMC es lograr respuesta molecular mayor, y no lograrla implica modificar el plan de tratamiento. En México el acceso a inhibidores de segunda generación en población no derechohabiente es limitado, y es necesario considerar alternativas para optimizar el tratamiento. La pioglitazona podría ser una opción de tratamiento adyuvante en estos casos. Dos pacientes de 4 actualmente tienen respuesta a ella, sin embargo, se requiere un número mayor de casos para poder determinar su efectividad.

CAPITULO II

Introducción y Antecedentes:

La leucemia mieloide crónica es causada por una alteración genética que se conoce como Cromosoma Filadelfia, que se define como la traslocación 9:22, lo que forma el oncogen BCR/ABL. (1)

Antes de la existencia de los inhibidores de tirosin kinasa, la mayoría de los pacientes eran tratados con quimioterapia oral del tipo hidroxurea o busulfán, con lo cual se lograba citorreducción, pero no se mejoraba supervivencia.(2) Otra opción era interferón alfa, aunque con más efectos adversos y el trasplante de células hematopoyéticas.

En cuanto al diagnóstico, el cuadro clínico casi siempre se presenta como un aumento de células blancas, síntomas constitucionales y esplenomegalia, el frotis de sangre periférica muestra precursores mieloides circulantes, basofilia, células rojas nucleadas y menos de 20% de blastos.

En cuanto a los estudios diagnósticos, el FISH, (Fluorescence in situ hybridation) que muestra la presencia del gen BCR/ABL, cuenta con algunas desventajas para el monitoreo de la enfermedad, sin embargo es muy útil para el diagnóstico.(3)

El RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) es el estudio más sensible disponible para confirmar el diagnóstico, y muy útil para el monitoreo de la respuesta de la enfermedad al tratamiento.(4)

Clínicamente se puede dividir a la enfermedad en fase crónica, acelerada y fase blástica. (5)En la fase acelerada se encuentra, entre otras cosas, aumento de leucocitos sin respuesta a tratamiento, basófilos en sangre periférica más del 20%,

trombocitopenia o trombocitosis persistente sin respuesta a tratamiento. En cambio, en la fase blástica se aprecia blastos más del 20%.

Existen varias escalas predictivas para estratificar a los pacientes en fase crónica, las cuales se basan en factores como edad, grado de esplenomegalia, cuenta en sangre periférica de basófilos, eosinófilos plaquetas y blastos. (6)(7)

En cuanto al tratamiento de la leucemia mieloide crónica se utilizan los inhibidores de la tirosin kinasa, el imatinib a dosis de 400 mg cada 24 horas ha mostrado aumento significativo de respuesta hematológica y citogenética comparado con INF- α más Ara-C después de una media de seguimiento de 19 meses se logró una respuesta hematológica completa en 95.3% de los pacientes con imatinib, comparados con el 55.5% del otro grupo y 85.2% vs 22.1% en cuanto a la obtención de respuesta molecular mayor respectivamente.(8) El uso de imatinib cambió radicalmente el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide. Los efectos adversos comunes asociados con imatinib son usualmente temporales y reversibles con disminución de la dosis, incluyen citopenias, efectos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, otros menos comunes incluyen enfermedad hepática, alteraciones cardiovasculares y efectos musculoesqueléticos.

Además de imatinib existen en el mercado los inhibidores de tirosin kinasa de segunda generación, los cuales han sido aprobados también como tratamiento de primera línea. El dasatinib, es 325 veces más potente que los inhibidores de tirosin kinasa originales, este medicamento fue comparado a una dosis de 100 mg, con imatinib 400 mg cada 24 horas, en un estudio en el cual se encontraron respuestas más profundas con dasatinib, además de que se obtuvo una tolerabilidad similar,

los efectos adversos asociados incluyen mielosupresión y desarrollo de derrame pleural.(9)

Nilotinib, otro inhibidor de segunda generación, considerado 30 veces más potente comparado con imatinib, ha sido comparado con imatinib como tratamiento de primera línea, en 2 diferentes dosis, 300 y 400 mg cada 12 horas, observando buena respuesta en los 2 grupos, con menos tasa de abandono de tratamiento debido a efectos adversos en el grupo de 300 mg.(10) Los efectos adversos asociados incluyen rash, diarrea, mayor tasa de eventos vasculares incluyendo enfermedad arterial periférica y coronaria, hiperglicemia e hipercolesterolemia.

Es posible desarrollar resistencia al tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa, la cual puede ser primaria (en la cual el paciente nunca logró una respuesta) o adquirida (pérdida de la respuesta). Las mutaciones del dominio tirosin kinasa de BCR/ABL pueden explicar más de 60% de los casos.(11)

En cuanto a la respuesta esperada con el tratamiento, es usualmente rápida con mejoría sintomática, disminución del tamaño del bazo, normalización de cuenta de leucocitos, correspondiente a respuesta hematológica, la cual se obtiene en promedio a los 3 meses.

El PCR para BCR/ABL p210, es el estudio más útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento, sin embargo es costoso y no está disponible en todos los laboratorios, los objetivos con el tratamiento al usar monitorización por PCR son: 10% a los 3 meses, 1% a los 6 meses y 0.1% al año de tratamiento, en ausencia de PCR se considera además al FISH como una opción aceptable.

La progresión hacia fase acelerada o fase blástica durante el tratamiento ocurre en menos del 10% de los pacientes, aquellos que progresan hacia fase avanzada

después del tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa deben ser evaluados para trasplante de células hematopoyéticas, se debe realizar búsqueda de donador. Se debe realizar modificación de la terapia utilizada, en caso de que se cuente con otra opción. Los pacientes que se presentan inicialmente en fase acelerada o blástica presentan menor tasa de respuesta a los inhibidores de tirosin kinasa.

En nuestro hospital contamos con pacientes que se encuentran en tratamiento con imatinib, el inhibidor de tirosin kinasa de primera generación, sin embargo en ocasiones, cuando no presentan respuesta adecuada no se cuenta con otras opciones accesibles para ellos.

Algunos pacientes con leucemia mieloide crónica pueden no lograr la respuesta adecuada o perderla después de haberla logrado inicialmente. Se reportó que el nivel de expresión del transportador de captación de imatinib, transportador humano de cationes orgánico 1 (hOCT1) es un determinante crítico en los desenlaces de los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib. Los pacientes con expresión alta de hOCT1, previo al tratamiento tuvieron tasas más altas de respuestas citogenéticas completas, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Se piensa que el incremento en la regulación de hOCT1 en pacientes con baja expresión o actividad puede potencialmente mejorar la eficacia del tratamiento con imatinib en estos pacientes. (12)

El OCT1 murino es regulado por el factor de transcripción agonista del receptor de proliferación peroxisomal (PPAR) α y γ . Los agonistas de PPAR α y γ incrementan la expresión del gen OCT1 en modelos murinos y células de hepatoma de ratas.

Las tiazolidinedionas, incluyendo pioglitazona, son una clase de drogas antidiabéticas, que se unen selectivamente al PPAR γ , se ha demostrado que dichos agonistas aumentan los niveles de expresión del gen hOCT1 y la absorción de imatinib en las células, lo que mejora la eficacia de dicho medicamento.(12)

Existen otros mecanismos de acción propuestos para la sinergia entre el inhibidor de la tirosin kinasa imatinib y las glitazonas, se refieren a que las glitazonas pueden afectar las células madre de leucemia mieloide crónica. La activación del PPAR γ con glitazonas estimula a las células madre de leucemia mieloide crónica a salir del estado de reposo, y las glitazonas actúan sinérgicamente con imatinib para erradicar tanto a las células en división, como a las que no se encuentran en división. El mecanismo de acción involucrado en esta acción involucra la disminución de la transcripción de STAT5, un conocido blanco directo de la kinasa de BCR-ABL, y una molécula de señalización en varias neoplasias mieloproliferativas. (13)Esta vía se encuentra regulada a la alza en las células madre de leucemia mieloide crónica, la modulación de esta vía con glitazonas puede actuar sinérgicamente con imatinib para gradualmente repletar la reserva de células madre de leucemia mieloide crónica.

Los estudios previos que se describen muestran la posibilidad de este mecanismo sinérgico entre pioglitazona e imatinib, mostrando las posibilidades de éxito de esta combinación in vitro. Existen pocos estudios clínicos que lo demuestran, uno de ellos, el estudio de Rousselot et al,(14) incluyó pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib por lo menos 2 años, a una dosis estable, que alcanzaron respuesta molecular mayor pero no alcanzaron respuesta molecular 4.5 (definida como PCR para BCR/ABL de $<0.0032\%$).

Después de ser incluidos los pacientes iniciaron con pioglitazona, a una dosis de entre 30 y 45 mg, añadidos a la dosis habitual de imatinib en cada paciente. El objetivo primario fue evaluar la incidencia acumulativa de los pacientes que aumentaban la profundidad de la respuesta pasando de respuesta molecular mayor a respuesta molecular 4.5 en un periodo de 12 meses. Se incluyeron 24 pacientes, la incidencia acumulativa de obtención de respuesta molecular 4.5, fue de 56% a los 12 meses comparado con la conversión espontánea de 23% en pacientes con imatinib sin pioglitazona en una cohorte paralela. Se concluyó que la pioglitazona en combinación con imatinib es bien tolerada y aumenta la profundidad de la respuesta en pacientes que ya tienen respuesta molecular mayor.

No existen estudios que prueben la mejoría en la profundidad de la respuesta al imatinib en pacientes que no alcanzan respuesta molecular mayor o en falla molecular.

CAPITULO III

Objetivos

Objetivo general

Se evaluó la respuesta de la adición de pioglitazona a imatinib en pacientes que no habían alcanzado respuesta molecular mayor.

Objetivo (s) particular (es)

- a) Se evaluó la seguridad y eficacia de pioglitazona añadido a imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica
- b) Se evaluó la respuesta mediante PCR para BCR/ABL a los 3 y 6 meses de tratamiento.
- c) Contar con una alternativa de tratamiento accesible a pacientes que no poseen recursos para tratamiento de segunda línea posterior a presentar falla molecular.

CAPITULO IV

Hipótesis y Justificación

Hipótesis:

■ HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

La pioglitazona es segura e incrementa la profundidad de la respuesta en pacientes con LMC tratados con imatinib que no alcanzan MMR3 y no tienen acceso a inhibidores de segunda generación.

■ HIPÓTESIS NULA (H0)

La combinación de pioglitazona e imatinib en el tratamiento de leucemia mieloide crónica en pacientes que no han alcanzado respuesta molecular mayor no se asocia a incremento en la profundidad de la respuesta.

Justificación

En nuestro servicio existen pacientes en tratamiento con imatinib que no tienen una respuesta molecular óptima, y que además no cuentan con recursos para iniciar otra alternativa terapéutica, por lo que se desea conocer si la adición de pioglitazona, un medicamento al que sí tendrían acceso, pudiera tener algún efecto en estos pacientes.

CAPITULO V

Materiales y métodos

Descripción del diseño

Estudio piloto fase 2, un solo brazo, no comparativo, se incluyeron pacientes que no alcanzaron respuesta molecular mayor (PCR para BCR/ABL mayor a 0.1% al año de tratamiento o, PCR para BCR/ABL mayor a 1% a los 6 meses) que se encontraban ya en seguimiento en la consulta del servicio de Hematología de Hospital Universitario al inicio del estudio, o que cumplieron criterio durante el curso del estudio.

Criterios de inclusión:

- a) Hombres y mujeres
- b) Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica
- c) Mayores de 18 años
- d) Que no alcanzan respuesta molecular mayor (PCR para BCR/ABL mayor a 0.1% al año de tratamiento o, PCR para BCR/ABL mayor a 1% a los 6 meses)
- e) Sin acceso a inhibidores de segunda generación

Criterios de eliminación:

- a) Pacientes que durante el estudio desarrollen efectos adversos al tratamiento

Criterios de exclusión

- a) Pacientes que presenten contraindicaciones para uso de pioglitazona
- b) Insuficiencia cardíaca NYHA III o IV
- c) Daño hepático moderado a severo (ALT mayor a 2.5 veces el límite superior de la normalidad)
- d) Cáncer de vejiga o antecedente del mismo

Procedimiento:

Se les realizó al inicio del estudio PCR para BCR/ABL basal a los pacientes que no contaban con dicho estudio de los últimos 3 meses, se realizó además previo a su inclusión medición de ALT, no se incluyeron pacientes que presentaban cifras de ALT por arriba de 2 veces el límite superior del rango establecido como normal.

A los pacientes que ingresaron al estudio se les continuó el tratamiento con imatinib a la misma dosis con la que se encontraban, además se añadió pioglitazona, inicialmente a una dosis de 30 mg, durante el primer mes, posteriormente, dependiendo de tolerancia se aumentó a la dosis máxima descrita para pacientes diabéticos que es 45 mg, se monitorizó toxicidad de tratamiento con pioglitazona mediante medición de ALT cada 3 meses, en caso de presentar toxicidad hepática se excluía al paciente.

Se realizó medición de PCR para BCR/ABL, a los 3 y 6 meses para evaluar respuesta a la adición de pioglitazona al tratamiento con imatinib, se documentó la respuesta obtenida.

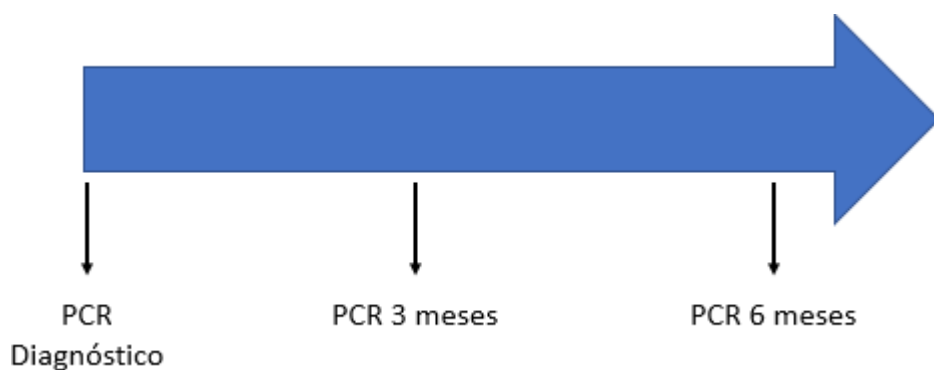


Figura 1.- Algoritmo de seguimiento para los pacientes incluidos en el protocolo.

Se definió como respuesta adecuada si tras 6 meses de tratamiento con imatinib se logró alcanzar un PCR para BCR/ABL menor a 1 % (si previamente mayor de 1) o PCR para BCR/ABL menor a 0.1% (si previamente entre 0.1 y 1%), es decir, bajar un escalón en la clasificación de ELN 2013

Tiempo	Respuesta óptima	Advertencia	Fracaso
Basal		Alto riesgo Ruta mayor ACA/Ph+	
3 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ ≤35% (RCP)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 36-95%	No RHC* Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL ^{IS} <1%* Ph+ 0% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤0.1%* (RMM)	BCR-ABL ^{IS} 0.1-1%*	BCR-ABL ^{IS} >1%* Ph+ >0%

Tabla 1- criterios para monitoreo de respuesta según ELN 2013

Análisis estadístico:

Se utilizó el programa estadístico SPSS 24.0.

Se obtuvieron medidas de tendencia central, media y mediana, así como de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas, y frecuencia y porcentajes para categóricas o cualitativas. Se aplicó prueba de X² para comparar cualitativas y t de Student para cuantitativas con intervalos de confianza al 95% aceptando un error de 0.05.

CAPITULO VI

Resultados

Características de la población

Se incluyeron un total de 8 pacientes de diciembre de 2017 a noviembre de 2018, 5 de sexo masculino (62.5%) y 3 femenino (37.5%), la mediana de edad del grupo fue de 53.3 años (rango, 40 – 64 años). En 2017 al inicio del estudio se contaba con 35 pacientes en seguimiento por parte del servicio de Hematología con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que se encontraban en tratamiento con imatinib, de los cuales el 25% (9 pacientes) tenían PCR > a 0.1% a más de 1 año de tratamiento, de esos pacientes del grupo inicial fueron incluidos 5, el resto que no fueron incluidos, obtuvieron la posibilidad de iniciar tratamiento de segunda línea en otra institución. 3 pacientes más cumplieron criterios de inclusión durante el seguimiento del estudio.

A pesar de ser pacientes sin una adecuada respuesta molecular, 7 de los 8 pacientes mantenían una respuesta hematológica adecuada.

En cuanto a tratamientos previos empleados 5 pacientes había usado solo imatinib antes del estudio, 1 paciente había estado en un protocolo previo de dasatinib y 2 en un protocolo con nilotinib.

En la tabla 2 se resumen las características clínicas de los pacientes incluidos.

Parámetro	Valor, media (rango)
Edad	53.3 (40-64)
Género: M/F	5/3
Tiempo desde diagnóstico	7.2 años (0.7-15)
Duración de tratamiento	7 años (0.7-15)
Dosis al inicio de estudio	487 mg (300-600)
Hemoglobina g/dL	12.61 (10.2-14.1)
Leucocitos x10 ⁹ /L	5,766 (3,001-7510)
Plaquetas x10 ⁹ /L	237,125 (85,000-431,000)

Tabla 2- características de la población incluida.

En cuanto a la respuesta obtenida con la intervención, de los 8 pacientes incluidos se obtuvo una adecuada respuesta en 2 (de acuerdo a los criterios definidos). En la tabla 3 se documenta el resultado de PCR para BCR/ABL de cada paciente basal, a los 3 y 6 meses.

Paciente	basal	3 meses	6 meses
1	3.969	2.612	5.319
2	3.044	1.75	0.653
3	24.4%	0.247%	0.923
4	3.75%	17.3%	
5	41.3%	30.12%	9.9%
6	2.702	1.009%	4.88
7	3.694	65.35	30.147
8	0.292%	0.44%	0.161

Tabla 3. Evaluación de PCR para BCR/ABL de los pacientes durante el estudio, en verde se muestran los 2 pacientes que tuvieron una respuesta adecuada durante el seguimiento.

En cuanto a la evaluación de la respuesta hematológica durante el seguimiento de los pacientes (se muestra en la tabla 4) se encontró que el paciente 1 al final del seguimiento presenta disminución en cuenta de plaquetas y hemoglobina con respecto a cifras iniciales, sin embargo, sin requerimientos transfusionales, la paciente número 4 fue excluida a los 4 meses del estudio por presentar citopenias (500 neutrófilos, 107,000 plaquetas, las cifras que se muestran en la tabla son del seguimiento a 3 meses), el paciente 5 al final del estudio presentó aumento de plaquetas, además de aumento de PCR para BCR/ABL (como se muestra en la gráficas).

	BASAL			FINAL		
Pacientes	HGB	LEU	PLT	HGB	LEU	PLT
1	11.3	5.86	85,000	10.7	5.67	59,000
2	13.9	6.54	274,000	13.8	5.36	271,000
3	14.1	7.16	263,000	12.8	6.46	303,000
4	10.2	3.01	170,000	9.7	790	107,000
5	12.3	4.52	431,000	12.3	6.08	659,000
6	13.8	4.98	223,000	12.6	4.96	226,000
7	13.3	7.51	200,000	12	4.36	184,000
8	12	6.55	251,000	11.2	6.6	255,000

Tabla 4. Evolución de parámetros hematológicos al inicio y al final del estudio, se muestran en verde los pacientes que no tuvieron una evolución favorable.

Se analizó la evolución molecular previa de los pacientes con el fin de encontrar una asociación con la respuesta molecular obtenida a los 6 meses del estudio.

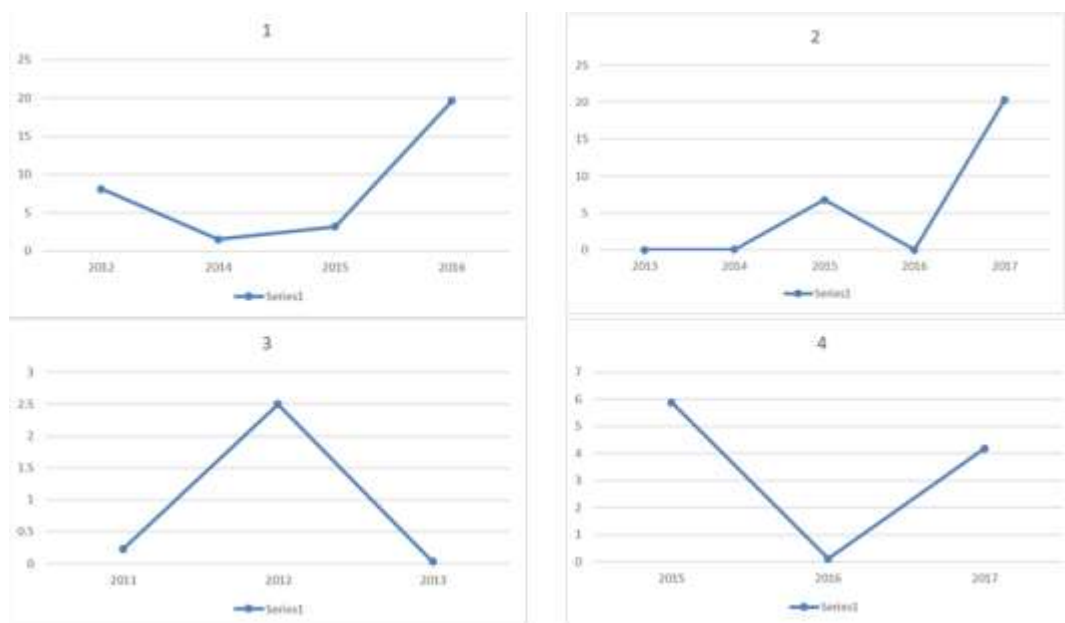


Tabla 5. Evolución molecular de los pacientes 1-4 en los años previos a inclusión en el estudio. se muestra el PCR para BCR/ABL a través de los años.

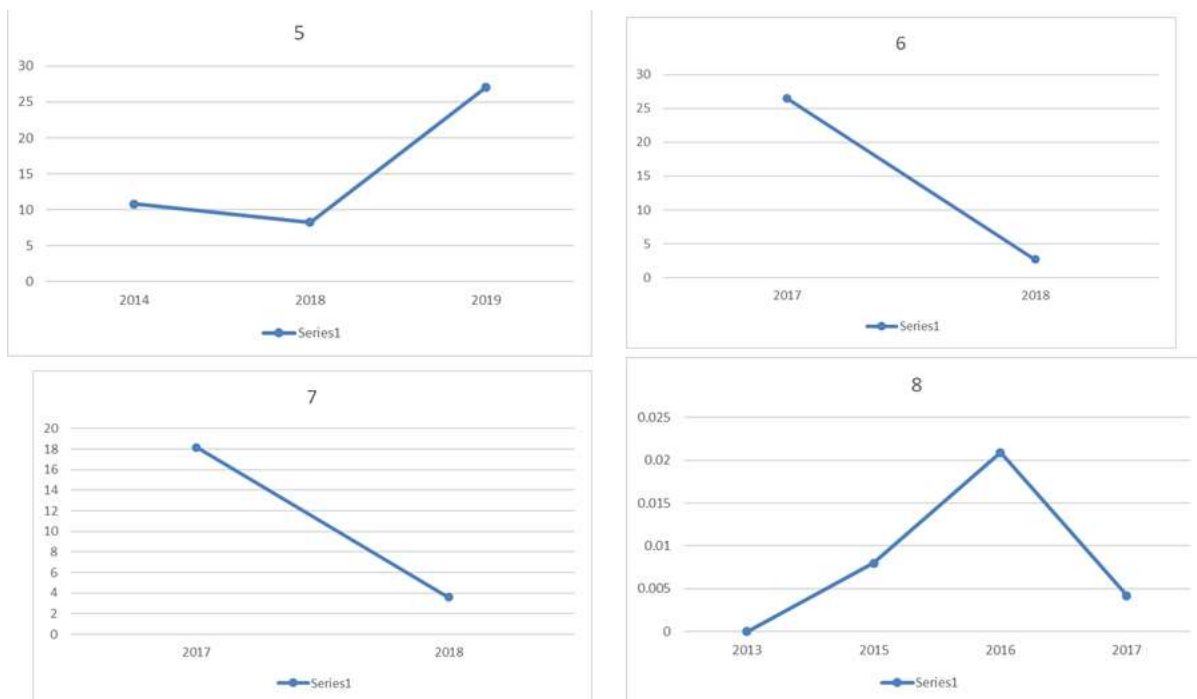


Tabla 6. Evolución molecular de los pacientes 6-8 en los años previos a inclusión en el estudio, se muestra el PCR para BCR/ABL a través de los años.

En las figuras 5 y 6 se observa la evolución molecular de los pacientes ingresados en el estudio, en las gráficas se puede observar que los pacientes 2 y 3, que son los que presentaron una respuesta adecuada, en algún momento habían mostrado respuesta molecular mayor, sin embargo, la perdieron, el paciente 2 la había presentado en los años 2013 y 2014, la pierde en 2015, el paciente 3 obtuvo respuesta molecular mayor también en el año 2013, posteriormente la perdió.

El paciente 8 también obtuvo respuesta molecular mayor en el año 2013, sin embargo, dicho paciente durante el estudio no logró obtener una adecuada respuesta.

Por lo que se pudiera pensar que el haber obtenido previamente una respuesta molecular mayor pudiera ser un factor predictivo de respuesta en este estudio.

Los demás pacientes que no respondieron, durante su seguimiento no habían alcanzado en ningún momento respuesta molecular mayor.

En cuanto a los efectos adversos y toxicidad por la combinación de pioglitazona e imatinib, se monitorizó intencionadamente en búsqueda de toxicidad hepática, que es de las principales que se pudieran presentar con el tratamiento con pioglitazona, sin embargo, ningún paciente lo presentó.

Una paciente (paciente 4) presentó citopenias y tuvo que ser retirada del estudio durante el curso del mes 4, se suspendió pioglitazona e imatinib, al mes de la suspensión mejorar citopenias y es posible reiniciar imatinib, no es posible, sin embargo, atribuir este efecto a la combinación de pioglitazona e imatinib, dado que la paciente ya presentaba citopenias moderadas al inicio del estudio.

Ninguno de los 8 pacientes ingresados presentó hipoglucemia, 1 paciente suspende pioglitazona al quinto mes por presencia de disuria (refiere que cede posteriormente al retiro de dicho medicamento, y ya no se reinicia posteriormente debido a que además el paciente no presentaba respuesta adecuada).

CAPITULO VII

Discusión

No es posible con la cantidad de pacientes incluidos en este estudio llegar a una conclusión, sin embargo, se observa una asociación con los pacientes 2 y 3 que obtuvieron una respuesta adecuada, ambos pacientes habían obtenido en algún momento una respuesta molecular mayor y la perdieron, el paciente 8 también estaba en esa situación, sin embargo no logra obtener una respuesta adecuado (lo que se deriva en que el 66% de los pacientes que tuvieron en algún momento respuesta molecular mayor y luego la perdieron, pudieron obtener una respuesta molecular adecuada).

El resto de los pacientes no tuvieron en ningún momento respuesta molecular mayor y tampoco pudieron obtenerla durante los 6 meses de seguimiento del estudio.

Se habían realizado previamente estudios in vitro que probaban el efecto de añadir pioglitazona a imatinib, lo que implicaba una razón por lo menos teórica para suponer que la combinación de estos medicamentos pudiera ser efectiva para aumentar la profundidad de la respuesta en estos pacientes.

El mayor estudio publicado en pacientes: Rousselot, incluía pacientes ya en respuesta molecular mayor, pero no en RMM 4.5, obteniendo un 56% de respuestas, no se había realizado un estudio de este tipo con pacientes con ese grado de falla molecular, debido a que por cuestiones éticas lo correcto es cambiar a un tratamiento de segunda línea, sin embargo, en el contexto de los

pacientes de nuestro hospital que no cuentan con acceso a tratamiento de segunda línea parecía una opción viable para mejorar la respuesta en estos pacientes.

Con los resultados de este estudio, teniendo en cuenta las limitaciones por el bajo número de pacientes, de igual manera se pudiera considerar en pacientes seleccionados, que no tienen acceso a ITK de segunda generación y que en algún momento de su seguimiento durante el tratamiento con imatinib obtuvieron respuesta molecular mayor utilizar la combinación de pioglitazona con imatinib, teniendo en cuenta que además es un medicamento de bajo riesgo, que no añade toxicidad y que es seguro.

Se requeriría confirmar dichas suposiciones con un estudio con mayor cantidad de pacientes.

CAPITULO VIII

Conclusión

La pioglitazona en combinación con imatinib es bien tolerada y es segura, no se encontró efectos adversos hepáticos, ninguna asociación con cáncer de vejiga, ningún paciente con hipoglucemia.

Se obtuvo respuesta en 25% de los pacientes incluidos

La respuesta se asoció a obtención previa de respuesta molecular mayor

El objetivo del tratamiento en LMC es lograr respuesta molecular mayor, y no lograrla implica modificar el plan de tratamiento. En México el acceso a inhibidores de segunda generación en población no derechohabiente es limitado, y es necesario considerar alternativas para optimizar el tratamiento. La pioglitazona podría ser una opción de tratamiento adyuvante en estos casos. Dos pacientes de 8 tuvieron respuesta a ella, sin embargo, se requiere un número mayor de casos para poder determinar su efectividad.

ANEXOS

Anexo 1.- Copia del consentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	"Dosis bajas de dasatinib como tratamiento de primera línea en leucemia mieloide crónica".
Nombre del Investigador Principal	Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Servicio / Departamento	Hematología / Medicina Interna
Teléfono de Contacto	83338111
Persona de Contacto	Dra. Paola Santana Hernández
Versión de Documento	4.0
Fecha de Documento	03 de marzo de 2017

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El tratamiento actualmente para la leucemia mieloide crónica es a base de unos medicamentos que se toman vía oral y que actúan directamente contra las células afectadas, existen varios tipos, el que se le proporcionará a usted, dasatinib, es un medicamento muy potente que se cree puede actuar de la misma manera a dosis más bajas, reduciendo así, los efectos adversos que esta pudiera provocar.

La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera descubrir si el medicamento dasatinib se puede dar a dosis menores a las establecidas y con eso limitar el número de efectos adversos, así como permitiría el acceso a un mayor número de pacientes al reducir el costo del tratamiento a la mitad.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de seis meses mientras el cual se recibirá el medicamento dasatinib, se deberá tomar una pastilla diariamente y acudir a citas con regularidad, al principio serán citas de seguimiento cada semana, posteriormente una o dos veces por mes, durante este tiempo se monitorizará mediante análisis de sangre si está respondiendo adecuadamente al tratamiento y de no ser así se le informará con qué opciones de manejo cuenta. Se planea incluir aproximadamente 10 participantes.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Minas Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tel.: 8348-6136, 8348-8658 y 8678-6718 Fax: 8678-6717
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V4.0



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

El médico del estudio revisará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Los criterios de inclusión: ser mayor de 16 años, pueden participar hombres y mujeres, que tengan el diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica, que se encuentren en buen estado físico para recibir tratamiento oral, que deseen participar en el estudio y hayan firmado este consentimiento informado.

Criterios de exclusión y/o eliminación: No podrán participar en el estudio los pacientes que ya hayan iniciado algún otro tratamiento por más de dos semanas, pacientes que no planeen continuar su manejo en nuestro servicio, que tengan alergia al mismo, o hayan presentado efectos adversos con el uso previo de este medicamento (dasatinib). Tampoco podrán participar aquellos que tengan daño en la función del corazón, hígado o riñón, diagnosticado previamente, así como aquellos con historia de cáncer en los últimos 5 años o infecciones por virus de larga duración. Tampoco podrán participar pacientes embarazadas.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Consiste en el uso del medicamento dasatinib (Sprycel) 50mg una tableta diaria vía oral por un periodo de tiempo de 6 meses.

El medicamento se proporcionará en el servicio de hematología, en cada cita a la que acuda se le proporcionará el medicamento para que lo continúe en su domicilio, el cual no tendrá ningún costo. Al inicio del estudio las citas serán de forma semanal para valorar la respuesta al tratamiento y vigilar posibles efectos adversos, posteriormente serán una o dos veces al mes, según la evolución clínica.

Durante cada visita se realizarán exámenes sanguíneos para el control y monitoreo de la enfermedad, se realizará una biometría hemática y un estudio molecular en sangre denominado PCR para BCR/ABL este se realizará al momento del diagnóstico, a los tres meses y a los seis meses, este estudio se realiza para evaluar de forma más detallada la respuesta a la enfermedad, mismos que tampoco tendrán ningún costo para usted.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Se realizarán visitas al servicio de hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" para recibir el medicamento descrito; durante las visitas de seguimiento (consultas) se le tomará un examen de sangre: una biometría hemática para medir el número de leucocitos (células blancas de la sangre) y de esta manera ver el efecto del medicamento y el estado de la enfermedad.

Se le realizará asimismo en la primera cita un examen molecular que se conoce como PCR (reacción en cadena de polimerasa) para BCR/ABL, que se obtiene de una muestra de sangre periférica, este mismo estudio se repetirá a los 3 y a los 6 meses. Dichos estudios (biometría hemática y PCR) se realizarán en el Laboratorio del Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-0136, 8348-8510 y 8875-8718 Fax: 8875-8717
www.hospitaldrjoseeleuterio.com.mx

Formato de Consentimiento Informado v1.0



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



ESCUELA DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que acuda a las citas de seguimiento, así como tomar el medicamento dasatinib con la dosis mencionada previamente. Sus responsabilidades consistirán principalmente en tomar el medicamento dasatinib por cuenta propia todos los días, así como acudir a sus citas de seguimiento.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los efectos adversos que puede presentar con el tratamiento son anemia presentando dolor de cabeza, cansancio, dificultad para respirar, disminución de las defensas aumentando el riesgo de infecciones o disminución de plaquetas con posibilidad de formación de manchas rojas en la piel, puede presentarse retención de líquidos como acumulación de líquido en los pulmones o alrededor del corazón, arritmias cardiacas presentando alteración en el ritmo normal del corazón, aumento de la presión de la arteria pulmonar o embolias, sin embargo, cabe mencionar, que el riesgo de cualquiera de estas complicaciones es menor con la dosis que se otorgará que con la dosis habitual.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Tendrá el beneficio de contar de forma rápida y oportuna con un tratamiento muy especializado para su de enfermedad, con la ventaja que se trata únicamente de una tableta que debe de tomar todos los días, así como de obtener también sin costo el seguimiento tanto clínico como por laboratorio por estudios de sangre de la respuesta de la enfermedad durante 6 meses. Además, su participación en este estudio ayudará a la comunidad científica a comprobar si una menor dosis de un mismo medicamento tiene la misma efectividad y con menos efectos adversos.

Su participación en este proyecto de investigación no tendrá ningún costo para usted. Toda la información que usted proporcione es confidencial, no será compartida con otros pacientes ni con sus familiares. Usted puede solicitar información sobre los resultados del tratamiento recibido. Su participación en este estudio de investigación es totalmente voluntaria, si usted decide no participar, esto no afectará la atención médica que se le dará a usted en el Servicio de Hematología de este Hospital.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Si usted no desea participar en este estudio existen otras opciones de tratamiento entre ellas: el tratamiento común con medicamentos como imatinib, nilotinib, bosutinib, así como la dosis estándar del mismo medicamento dasatinib 100mg, existen además otro tipo de medicamentos que pueden ayudar a reducir el número de células de leucemia, sin embargo, no controlarán la enfermedad, así también existe la posibilidad de realizarse un trasplante de médula ósea si no desea tomar tratamiento oral.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

Este estudio no le generará ningún costo. Se le proporcionará tanto el medicamento, como los estudios necesarios para la monitorización y respuesta de la enfermedad. Únicamente debe trasladarse al servicio de hematología para recibir la atención médica y proporcionarle el tratamiento.



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-8138, 8348-8510 y 8875-8718 Fax: 8675-8717
www.hematologia-uanel.com

Formulario de Consentimiento Informado V4, 0



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se almacenarán muestras de sangre ni tejidos para futuras investigaciones en este estudio.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento que usted así lo desee.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesite algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones. La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, las cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero sin Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8548-8138, 8543-8815 y 8675-8718 Fax: 8675-8717
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V4.0



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del

Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al Lic Antonio Zapata de la Riva en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460

Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-8136, 8348-8510 y 8875-8718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanel.com



Formato de Consentimiento informado v4.0



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARÁ LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- ☐ Mi participación es completamente voluntaria.
- ☐ Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- ☐ Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- ☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- ☐ Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- ☐ Acepto que mis materiales biológicos (sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- ☐ Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- ☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento puedan ser incluidos en mi expediente clínico.
- ☐ Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitas Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8345-6136, 8343-8610 y 8675-0718 Fax: 8675-0717
www.hematologia-uani.com



Formato de Consentimiento Informado v4.0



UANL

GOBIERNO DEL ESTADO DE COAHUILA



FACULTAD DE MEDICINA Y DENTISTIA UNIVERSIDAD

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., Mexico
Tels.: 8345-8158, 8345-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanel.com

Formulario de Consentimiento Informado V4.0

Anexo 2.- Carta de autorización del comité de ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. OLGA GRACIELA CANTU RODRIGUEZ

Investigador principal
Servicio de Hematología
Presente.-

Estimada Dra. Cantu:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Dosis bajas de dasatinib como tratamiento de primera línea en leucemia mieloide crónica**" el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **HE17-00004**, participando además la Dra. Paola Santana Hernández, Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza, Dr. Guillermo Sotomayor Duque, Dr. Andrés Gómez de León, Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre, Dra. Luz Tarín Arzaga, MPSS Andrea Cecilia Garza Acosta, Est. Brandon Emmanuel Vázquez Castillo y el Dr. David Gómez Almaguer como Co-Investigadores. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso, versión 4.0 de fecha 03 de marzo del 2017.
- Asentimiento Informado para menores de edad de 16 y 17 años, versión 2 de fecha 03 de marzo del 2017.
- Consentimiento Informado, versión 4 de fecha 03 de marzo del 2017.
- Consentimiento Informado para padres, versión 1 de fecha 03 de marzo del 2017.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,
"Alere Flammar Veritatis"
Monterrey N.L., 09 de Marzo de 2017

DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González alvarado, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

- 1- de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1982;300:765-767.
- 2- Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, et al. Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic-myelogenous leukemia. *Cancer*. 1982;50:1683-1686.
- 3- Egan D, Radich J. Making the diagnosis, the tools and risk stratification: More than just Bcr-Abl *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(3):252-263.
- 4- Luu MH, Press RD. BCR-ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: molecular diagnosis of targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13:749-762.
- 5- Hoffman VS, Baccarani M, Lindorfer D, et al. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated with imatinib. *Leukemia*. 2013;2016-2022
- 6- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-799.
- 7- Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:850-858.

- 8- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408-2417.
- 9- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2260-2270.
- 10-Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2251-2259.
- 11-Soverini S, Branford S, Nicolini FE, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2013;38(1)10-20.
- 12-Lihui W, Giannoudis A, et al Peroxisoma proliferator-activated receptor activation increases imatinib uptake and killing of chronic myeloid leukemia cells. *Experimental Hematology* 2012;40:811–819
- 13-Apsel Winger B, P. Shah N, PPAR γ : Welcoming to the New Kid on the CML Stem Cell Block *Cancer Cell* , 2015;28:409-411
- 14-Rousselot P, Guilhot J, et al Pioglitazone together with imatinib in chronic myeloid leukemia: a proof of concept study, *cancer* 2016
- 15-

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nombre: Diana Edith García Camarillo

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

Tesis: Uso de pioglitazona para mejorar la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica que presentan falla molecular con imatinib.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en El Mante, Tamaulipas el 29 de junio de 1988.

Hija de Edgar García Herrera y Olga Camarillo Quiroz.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico en 2011.

Especialización en Medicina Interna en 2017.

Actualmente residente de Hematología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2017.